

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-255592

(43) 公開日 平成9年(1997)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 B 53/00		7419-4H	C 0 7 B 53/00	C
B 0 1 J 31/14			B 0 1 J 31/14	Z
C 0 7 B 41/02		7419-4H	C 0 7 B 41/02	Z
43/04		7419-4H	43/04	
C 0 7 C 29/143		9155-4H	C 0 7 C 29/143	

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-246276

(22) 出願日 平成8年(1996)9月18日

(31) 優先権主張番号 特願平8-24793

(32) 優先日 平8(1996)1月17日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 梶井 盛泰

三重県四日市市桜花台1-21-3

(74) 代理人 弁理士 高山 裕貢

(54) 【発明の名称】 不斉ボラン還元による光学活性アルコールの製造法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品、農薬あるいはそれらの合成中間体として有用な、光学活性アルコール類の製造方法の提供。

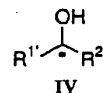
【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



で表わされる化合物の存在下、ハイドロボランにより還元することを特徴とする一般式 (IV) :

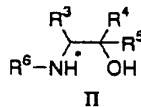
【化4】



で表わされる光学活性アルコールの製造方法。

で表わされる化合物を、一般式 (II) :

【化2】



で表わされるキラルなβ-アミノアルコール体および一般式 (III) :

【化3】



## 【特許請求の範囲】

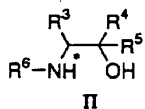
【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は相異なる有機残基を示す。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、不斉中心を有する置換された環式ケトン形成していてもよい。)で表わされる化合物を、一般式(I)：

【化2】



(式中、R<sup>3</sup>はアルキル、シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリール；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、アルキル、シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリール；R<sup>6</sup>は水素原子、アルキルまたはシクロアルキルを示す。また、R<sup>3</sup>と、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>との間で環状構造を形成していてもよい。\*は不斉炭素を示す。)で表わされるキラルなβ-アミノアルコール体および一般式(III)：

【化3】



(式中、R<sup>7</sup>はアルキルを示す)で表わされる化合物の存在下、ハイドロボランにより還元することを特徴とする一般式(IV)：

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と同一の有機残基であるか、もしくはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が還元された基を示す。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の間で環状構造を形成していてもよい。\*は前記と同意義)で表わされる光学活性アルコールの製造方法。

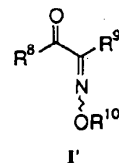
【請求項2】 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で示される有機残基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルまたは-C(R<sup>9</sup>)=N-OR<sup>10</sup>(R<sup>9</sup>は有機残基；R<sup>10</sup>はオキシムの保護基)である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 一般式(I)で表わされる化合物が、ア

セトフェノン、プロピオフェノン、ブチロフェノン、2'-メチルアセトフェノン、2'-クロロアセトフェノン、フェナシルクロライド、ベンジル フェニル ケトン、2-ヘキサノン、2-ヘプタノン、tert-ブチル メチル ケトン、1-インダノン、1-テトラロン、2-アセチルピリジン、3-アセチルピリジン、4-アセチルピリジン、ベンジル 2-ピリジル ケトン、ベンジル 3-ピリジル ケトン、ベンジル 4-ピリジル ケトン、またはベンジル 2-チアゾリル ケトンである請求項1記載の製造方法。

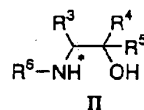
【請求項4】 一般式(I')：

【化5】



(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は有機残基を示す。また、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>の間で環状構造を形成していてもよい。R<sup>10</sup>はオキシムの保護基；波線(～)はE体、Z体またはこれらの混合物のいずれかの配置を示す。)で表されるα-オキソケトオキシム誘導体を、一般式(II)：

【化6】



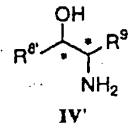
(式中、各記号は請求項1と同意義)で表わされるキラルなβ-アミノアルコール体および一般式(III)：

【化7】



(式中、各記号は請求項1と同意義)で表わされる化合物の存在下、ハイドロボランにより還元することを特徴とする一般式(IV')：

【化8】



(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>と同一の有機残基であるか、もしくはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>が還元された基を示す。また、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>の間で環状構造を形成していてもよい。\*は不斉炭素を示す。)で示される光学活性β-アミノアルコールの製造方法。

【請求項5】 R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>で示される有機残基が、同一または異なって、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい

アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルである請求項4記載の製造方法。

【請求項6】  $R^8$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、シクロプロピル、シクロヘキシル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい2-ピリジル、置換されていてもよい3-ピリジルまたは置換されていてもよい4-ピリジルである請求項4記載の製造方法。

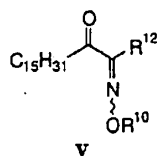
【請求項7】  $R^9$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたは $-CH_2OR^{11}$  ( $R^{11}$ は水酸基の保護基)である請求項4または6記載の製造方法。

【請求項8】  $R^{10}$ がメチル、ベンジル、トリチル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、またはtert-ブチルジフェニルシリルである請求項4、6または7記載の製造方法。

【請求項9】 一般式(I')で表される化合物が3-トリチルオキシイミノ-2-ブタノン、1-フェニル-1-トリチルオキシイミノ-2-プロパノン、2-トリチルオキシイミノプロピオフェノン、2-フェニル-2-トリチルオキシイミノアセトフェノン、2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン、2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロン、2-トリチルオキシイミノ-1-インダノン、1-トリチルオキシイミノ-2-テトラロンまたは1-トリチルオキシイミノ-2-インダノンである請求項4記載の製造方法。

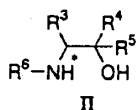
【請求項10】 一般式(V)：

【化9】



【式中、 $R^{12}$ はアルコキシカルボニルまたは $-CH_2O$   $R^{11}$  ( $R^{11}$ は水酸基の保護基)； $R^{10}$ はオキシムの保護基；波線(〜)はE体、Z体またはこれらの混合物のいずれかの配置を示す。】で表わされる化合物を、一般式(I I)：

【化10】



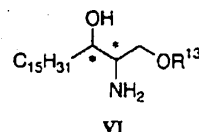
(式中、各記号は請求項1と同意義)で表わされるキララなβ-アミノアルコール体および一般式(I I I)：

【化11】



(式中、各記号は請求項1と同意義)で表わされる化合物の存在下、ハイドロボランにより還元することを特徴とする一般式(V I)：

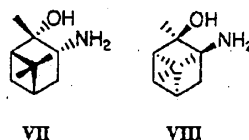
【化12】



(式中、 $R^{13}$ は水素原子または水酸基の保護基を示す。)で表されるジヒドロスフィンゴシンおよびその誘導体の製造方法。

【請求項11】 一般式(I I)で表わされるβ-アミノアルコール体が、式(V I I)または(V I I I)：

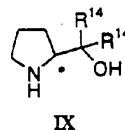
【化13】



である請求項1、4または10記載の製造方法。

【請求項12】 一般式(I I)で表わされるβ-アミノアルコール体が、一般式(I X)：

【化14】



(式中、 $R^{14}$ は置換されていてもよいアリールを示し、\*は前記と同意義)で表わされる化合物である請求項1、4または10記載の製造方法。

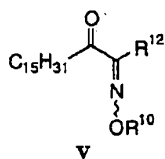
【請求項13】  $R^{14}$ がフェニルである請求項12記載の製造法。

【請求項14】  $R^7$ がメチルである請求項1、4または10記載の製造法。

【請求項15】 ハイドロボランが、ジボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-1,4-オキサチアチン錯体、ボラン-ジメチルアニリン錯体、ボラン-ジエチルアニリン錯体、ボラン-4-フェニルモルホリン錯体またはカテコールボランである請求項1、4または10記載の製造法。

【請求項16】 一般式(V)：

【化15】



(式中、各記号は前記と同意義)で表わされる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はキラルなβ-アミノアルコールおよびトリアルコキシボランの存在下、ハイドロボランを用いて非対称ケトン(α-オキソケトオキシム誘導体を含む)を不斉還元することにより、光学活性アルコールを製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】キラルなβ-アミノアルコールを不斉源として用いる、ハイドロボランによるケトンの不斉還元法としては、従来、β-アミノアルコールとハイドロボランからオキサザボロリジン化合物を合成し、これを触媒としてケトンを不斉還元する方法が知られている(Coreyら, J. Am. Chem. Soc., 109, 5551 (1987))。この方法では、オキサザボロリジン化合物の調製には密閉中で加熱還流しなければならないという欠点がある。

【0003】また、β-アミノアルコールとアルキルホウ酸、フェニルホウ酸、アルキルボロキシンまたはフェニルボロキシンからB-アルキルあるいはB-フェニルオキサザボロリジン化合物を合成し、これらを触媒として不斉ボラン還元する方法も検討されている(Coreyら, J. Am. Chem. Soc., 109, 7925 (1987); Coreyら, Tetrahedron Lett., 31, 611 (1990); Mathreら J. Org. Chem., 56, 751 (1991))。しかし、B-アルキルオキサザボロリジン化合物を用いた還元ではアセチルピリジン等の窒素原子含有のケトンの還元では、立体選択性が低い(Quallichら, Tetrahedron Lett., 34, 785 (1993))という問題がある。さらに、B-アルキルあるいはB-フェニルオキサザボロリジン化合物を合成するために必要なアルキルホウ酸、フェニルホウ酸、または、アルキルボロキシン、フェニルボロキシンは高価であり工業的に用いる場合には問題がある。

【0004】さらに、同方法によるα-オキソケトオキシム誘導体の不斉還元としても、β-アミノアルコール体とボラン化合物から合成したオキサザボロリジン化合物を触媒として用いる方法が知られている(Tillyerら, Tetrahedron Lett., 36, 4337 (1995))。しかし、この触媒の合成にも、比較的高価なメチルほう酸またはトリメチルボロキシンを使用しなければならないという問題がある。さらにこの方法では、原料として用いるα-オキソケトオキシム誘導体は、環状のものに限られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、安価な試薬を用いて容易な操作で調製できる活性な触媒を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、反応系内で、キラルなβ-アミノアルコールと安価なトリアルコキシボランから調製した活性種が、ケトンの不斉ボラン還元において優れた触媒として働くことを見いだした。さらに、その方法を用いれば、アセチルピリジン等の窒素原子含有のケトンやα-オキソケトオキシム誘導体の還元においても高い光学純度で目的物を与えること等の知見を得て本発明を完成した。

【0006】

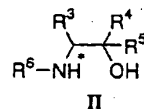
【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、一般式(I)：

【化16】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は相異なる有機残基を示す。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、不斉中心を有する置換された環状ケトンを形成していてもよい。)で表わされる化合物を、一般式(I I)：

【化17】



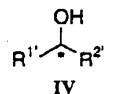
(式中、R<sup>3</sup>はアルキル、シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリール；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、アルキル、シクロアルキルまたは置換されていてもよいアリール；R<sup>6</sup>は水素原子、アルキルまたはシクロアルキル基を示す。また、R<sup>3</sup>と、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>との間で環状構造を形成していてもよい。\*は不斉炭素を示す。)で表わされるキラルなβ-アミノアルコール体および一般式(I I I)：

【化18】



(式中、R<sup>7</sup>はアルキルを示す)で表わされる化合物の存在下、ハイドロボランにより還元することを特徴とする一般式(I V)：

【化19】



(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は、それぞれ、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と同一の有機残基であるか、もしくはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が還元された基を示す。また、R<sup>1'</sup>とR<sup>2'</sup>の間で環状構造を形成していてもよい。\*は前記と同意義)で表わされ

る光学活性アルコールの製造方法に関する。

【0007】本明細書中で用いる「低級」なる語は、別に定めのない限り、炭素数1～8個、好ましくは炭素数1～6個、より好ましくは炭素数1～4個の基を表す。

【0008】 $R^1$ および $R^2$ で示される有機残基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、 $-C(R^9)=N-OR^{10}$  ( $R^9$ は有機残基； $R^{10}$ はオキシムの保護基)などが例示される。

【0009】 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルのアルキルとしては、例えば、炭素数1～25個、好ましくは1～20個のアルキル。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシルなどが挙げられる。

【0010】該置換されていてもよいアルキルの置換基としては、例えば、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、 $-OR^{15}$  [式中、 $R^{15}$ は、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)、置換されていてもよいアラールキル(例、ベンジル、4-メトキシベンジルなど)、低級アルコキシアルキル(例、メトキシメチル、1-エトキシエチルなど)、置換されていてもよいアリール(例、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル(2-, 3-, 4-クロロフェニル；以下、本明細書においては同様に略記する)、2-, 3-, 4-メチルフェニル、2-, 3-, 4-メトキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、トリアルキルシリル(例、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル)、アルキルジアリールシリル(例、tert-ブチルジフェニルシリル)]、置換されていてもよいアリール(例、フェニル、2-, 3-, 4-クロロフェニル、2-, 3-, 4-メチルフェニル、2-, 3-, 4-メトキシフェニル、1-または2-ナフチルなど)、置換されていてもよいヘテロアリール(例、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピロール-2-イル、ピラゾール-3-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、イミダゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イルなど)などが挙げら

れる。

【0011】 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいシクロアルキルのシクロアルキルとしては、例えば、炭素数3～8個、好ましくは3～6個を有するシクロアルキルが挙げられる。具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルの置換基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0012】 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいアルケニルのアルケニルとしては、炭素数2～7のアルケニル、例えば、ビニル、1-, 2-プロペニル、1-, 2-, 3-ブテニル、1-, 2-, 3-, 4-ペンテニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-ヘキセニルなどが挙げられる。該置換されていてもよいアルケニルの置換基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0013】 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいシクロアルケニルのシクロアルケニルとしては、炭素数3～7のシクロアルケニル、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニルの置換基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0014】 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアリールのアリールとしては、炭素数6～14個のアリール、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。該置換されていてもよいアリールの置換基としては、例えば、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、ハロゲン化低級アルキル(例、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、2-プロモエチル、1,2-ジクロロプロピルなど)、アルコキシ低級アルキル(例、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチルなど)、アリールオキシアルキル(例、フェノキシメチル、2-, 3-, 4-メチルフェノキシメチル、2-, 3-, 4-クロロフェノキシメチル、2-, 3-, 4-メトキシフェノキシメチル、2-, 3-, 2-, 4-, 2-, 5-, 2-, 6-ジメチルフェノキシメチルなど)、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ニトロ、シアノ、低級アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)、 $-OR^{15}$  (式中、 $R^{15}$ は、前記と同意義)、フェニル、フェニル(低級)アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。これら置換基は、該アリールの置換可能ないずれの位置に置換されていてもよく、その数は1

～4個である。

【0015】 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいヘテロアリーのヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を環内に含有する5～7員ヘテロ環式基、具体的には、ピリジル（例、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル）、ピリミジン（例、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル）、イソオキサゾリル（例、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イルなど）、チアジアゾリル（例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イルなど）、ピリダジン（例、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イルなど）、ピロリル（例、ピロール-1-イル、ピロール-2-イルなど）、ピラゾリル（例、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イルなど）、フリル（例、フラン-2-イル、フラン-3-イル）、チエニル（例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル）、イミダゾリル（例、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルなど）、オキサゾリル（例、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イルなど）、チアゾリル（例、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イルなど）、オキサジアゾリル（例、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルなど）、ピラジニル（例、ピラジン-2-イルなど）、キノリル（例、キノリン-2-イルなど）またはインドリル（例、インドリン-1-イル、インドリン-2-イルなど）などが挙げられる。これらヘテロ環式基は、結合手を可能ないずれの位置に有していてもよい。

【0016】該置換されていてもよいヘテロアリーの置換基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ で示される置換されていてもよいアリーの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。これら置換基は、該ヘテロ環式基の置換可能ないずれの位置に置換されていてもよく、その数は1～3個である。

【0017】 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいアルコキシカルボニル中のアルキルとしては、前記 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルのアルキルとして例示したものと同様のものが挙げられる。該置換されていてもよいアルコキシカルボニルの置換基としては、前記 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0018】 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいカルバモイルの置換基としては、前記 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換されていてもよいアルキルのアルキルとして例示したものと同様のものが挙げられる。

【0019】 $R^3$ で示される有機残基としては、例えば置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルなどが挙げられる。これら各基としては、前記 $R^1$ 、 $R^2$ で示される各基において例示した基と同様の基が挙げられる。

【0020】 $R^{10}$ で示されるオキシムの保護基としては、例えばメチル、ベンジル、トリチル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。

【0021】また $R^1$ および $R^2$ が一緒になって不斉中心を有する置換された環式ケトン形成している場合の環式ケトンとしては、例えば、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、テトラヒドロピラノン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ジヒドロピラノン等が例示される。

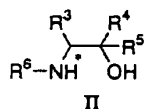
【0022】該置換されている環式ケトンの置換基としては、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、低級アルケニル（例、ビニル、1-, 2-プロペニル、1-, 2-, 3-ブテニルなど）、ハロゲン化低級アルキル（例、クロロメチル、2-クロロエチル、ブromoメチル、2-ブromoエチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブromoメチル、トリフルオロメチルなど）、置換されていてもよいアラールキル（例、ベンジル、o-, m-, p-メチルベンジル、o-, m-, p-クロロベンジル、o-, m-, p-メトキシベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチルなど）、アルコキシ低級アルキル基（例、メトキシメチル、1-, 2-メトキシエチル、エトキシメチルなど）、アリールオキシ低級アルキル基（例、フェノキシメチルなど）、置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、及びo-, m-, p-メチルフェニル、o-, m-, p-メトキシフェニル、o-, m-, p-クロロフェニルなど）などが挙げられる。これら置換基は該環式ケトンの置換可能ないずれの位置に結合していてもよく、好ましくは1～3個である。また、隣接する2つの置換基が一緒になってシクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環等を形成していてもよい。

【0023】上記一般式(I)で表わされる化合物の具体例としては、アセトフェノン、プロピオフェノン、ブチロフェノン、2'-メチルアセトフェノン、2'-クロロアセトフェノン、フェナシルクロライド、ベンジルフェニルケトン、2-ヘキサノン、2-ヘプタノン、tert-ブチルメチルケトン、1-インダン

ン、1-テトラロン、2-アセチルピリジン、3-アセチルピリジン、4-アセチルピリジン、ベンジル 2-ピリジル ケトン、ベンジル 3-ピリジル ケトン、ベンジル 4-ピリジル ケトン、ベンジル 2-チアゾリル ケトン等が挙げられる。

【0024】本発明の光学活性アルコールの製造方法において不斉源となるキラルなβ-アミノアルコール体は、一般式 (I I) :

【化20】



(式中、R³はアルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール；R⁴およびR⁵は同一または異なって水素原子、アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール；R⁶は水素原子、アルキル、シクロアルキルを示す。また、R³とR⁴、R⁵またはR⁶との間で環状構造を形成していてもよい。\*は不斉炭素を示す。) で表される。

【0025】R³で示されるアルキルとしては、例えば、炭素数1~8個、好ましくは1~6個のアルキル、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。R³で示されるシクロアルキルとしては、例えば、炭素数3~8個、好ましくは3~6個を有するシクロアルキル、具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。R³で示される置換されていてもよいアリールとしては、ハロゲン原子、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6~10個のアリール、具体的には、フェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、o-, m-, p-メチルフェニル、o-, m-, p-メトキシフェニル、o-, m-, p-クロロフェニルなどが挙げられる。

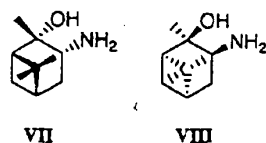
【0026】R⁴およびR⁵で示されるアルキル、シクロアルキルおよび置換されていてもよいアリールとしては、それぞれ上記R³で示される各基として例示した基と同様のものが挙げられる。

【0027】R⁶で示されるアルキルおよびシクロアルキルとしては、それぞれ上記R³で示される各基として例示した基と同様のものが挙げられる。

【0028】R³と、R⁴、R⁵またはR⁶との間で環状構造を形成している場合、形成し得る環としては、例えば、シクロペンタン、ピナン、ボルナン、ノルボルナンやピロリジン、ピペリジンなどが挙げられる。

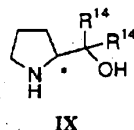
【0029】かかる式 (I I) で表わされるβ-アミノアルコール体の具体例としては、式 (V I I) および式 (V I I I) :

【化21】



で示される (1S, 2S, 3R, 5S) -3-アミノ-2-ヒドロキシビナンおよび (1R, 2R, 3S, 5R) -3-アミノ-2-ヒドロキシビナン；一般式 (I X) :

【化22】



(式中、R¹⁴は置換されていてもよいアリール；\*は不斉炭素を示す。) で表わされるα, α-ジ置換-2-ピロリジンメタノール類 (例えば、(R) -α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール、(S) -α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールなど) ; (S) -2-アミノ-3-メチル-1, 1-ジフェニルブタノール、(1R, 2S) -2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノール、(1S, 2R) -2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノールなどが挙げられる。このうち式 (V I I) 、(V I I I) 、および一般式 (I X) で表される化合物が好ましい。

【0030】一般式 (I X) 中、R¹⁴で示される置換されてもよいアリールとしては、前記R¹、R²で示される置換されてもよいアリールとして例示した基と同様の基が挙げられる。R¹⁴は好ましくはフェニルである。

【0031】また、反応に用いるトリアルコキシボランは、一般式 (I I I) :

【化23】



(式中、R⁷はアルキルを示す) で示される。

【0032】R⁷で示されるアルキルとしては、例えば、炭素数1~6個、好ましくは1~4個の直鎖または分枝アルキル、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられる。このうちメチルが好ましい。

【0033】還元反応に用いるハイドロボランとしては、例えばジボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-1, 4-オキサチアン錯体、ボラン-ジメチルアニリン錯体、ボラン-ジエチルアニリン錯体、ボラン-4-フェニルモルホリン錯体、カテコールボランなどが挙げられる。また、これらを複数組み合わせ用いてもよい。このうち、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-ジメチ

ルスルフィド錯体、ボラン-ジエチルアニリン錯体が好ましい。

【0034】本発明の光学活性アルコールの製造法は、通常、不斉源となる一般式(I I)で表されるβ-アミノアルコール体の溶液に、一般式(I I I)で表されるトリアルコキシボランを加え、0.1~24時間、好ましくは0.1~5時間室温~溶媒還流温度で撹拌した後、ハイドロボランを加え、ついで原料の一般式(I)で示される化合物をそのままか、あるいは溶液にして通常0.5~24時間、好ましくは1~5時間に亘って適当な温度で滴下した後、適当な温度で撹拌することにより行われる。また、反応の途中でハイドロボランを追加してもよい。

【0035】一般式(I I)で示されるβ-アミノアルコール体の使用量は、原料の一般式(I)で表わされる化合物に対して0.005~2.0当量、好ましくは0.01~1.5当量である。また、一般式(I I I)で表されるトリアルコキシボランの使用量は、一般式(I I)で示されるβ-アミノアルコール体に対して1.0~5.0当量、好ましくは1.0~2.0当量である。ハイドロボランは、原料の一般式(I)で表わされる化合物の還元部位の数によって異なるが、一般式(I)で表される化合物に対して、通常0.4~15.0当量、好ましくは0.5~12.0当量用いる。

【0036】反応溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられる。このうち、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムが好ましい。

【0037】反応温度は、用いる原料、反応溶媒や不斉源により異なるが、-78℃~溶媒の還流温度、好ましくは-20℃~溶媒の還流温度の範囲である。

【0038】上記反応により得られた目的の一般式(I V)：

【化24】



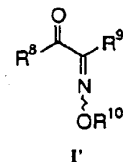
(式中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は、それぞれ、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と同一の有機残基であるか、もしくはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が還元された基を示す。また、R<sup>1'</sup>とR<sup>2'</sup>の間で環状構造を形成していてもよい。\*は前記と同意義)で表わされる光学活性アルコール化合物は、反応終了後、塩酸等の鉱酸を加え還元剤を失活させた後、化合物(IV)が塩基性である場合は必要に応じて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ水酸化物、あるいは、炭酸ナト

リウム、炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩を加えアルカリ性としたのち、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等の有機溶媒を単独かあるいは混合して抽出することにより単離することができる。さらに所望によりカラムクロマトグラフィー、蒸留等の通常の方法により目的物を精製してもよい。また、水層を水酸化ナトリウム等でアルカリ性とした後、有機溶媒で抽出することにより不斉源の一般式(I I)で表わされるβ-アミノアルコール体を回収することもできる。

【0039】一般式(I V)で表わされる化合物中、R<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>は、それぞれ一般式(I)で表わされる化合物中のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と同一のものであるか、もしくはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が本発明方法により還元され得る基である場合は、それらが還元した基を含むものである。例えば、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される有機残基の前記具体例に対応するR<sup>1'</sup>およびR<sup>2'</sup>としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、-C(R<sup>9</sup>)=N~OR<sup>10</sup>(R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は前記と同意義)もしくは、ヒドロキシメチル(置換されていてもよいアルコキシカルボニルの還元物)、アミノメチル(置換されていてもよいカルバモイルの還元物)、-C(R<sup>9</sup>')-NH<sub>2</sub>(-C(R<sup>9</sup>)=N~OR<sup>10</sup>の還元物；R<sup>9</sup>'はR<sup>9</sup>と同一のものであるか、もしくはR<sup>9</sup>が還元した基)が挙げられる。

【0040】また、一般式(I)で表わされる化合物においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>のどちらか一方が-C(R<sup>9</sup>)=N~OR<sup>10</sup>で表わされる基である場合、一般式(I)で表わされる化合物は、好ましくは一般式(I')：

【化25】



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は有機残基を示す。また、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>の間で環状構造を形成していてもよい；R<sup>10</sup>はオキシムの保護基；波線(~)はE体、Z体またはこれらの混合物のいずれかの配置を示す。)で表されるα-オキソセトオキシム誘導体である。

【0041】R<sup>8</sup>で示される有機残基としては、前記R<sup>9</sup>で示される有機残基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0042】R<sup>8</sup>は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、テトラデシル、ペンタデシル、



ヘキサデシル、シクロプロピル、シクロヘキシル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい2-ピリジル、置換されていてもよい3-ピリジルまたは置換されていてもよい4-ピリジルである。 $R^8$ は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいフェニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたは $-CH_2OR^{11}$  ( $R^{11}$ は水酸基の保護基；例、ベンジル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルなど)である。

【0043】 $R^8$ と $R^9$ の間で環状構造を形成している場合としては、 $R^8$ および $R^9$ が一緒になって形成される環式ケトン（例、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、1-テトラロン、2-テトラロン、1-インダノン、2-インダノンなど）の $\alpha$ 位に、保護基が置換したオキシイミノ基を有する構造を形成していることを意味する。また、これらのアルキル部分およびアリール部分は置換されていてもよく、置換基としては、それぞれ、前記 $R^1$ および $R^2$ で示される置換アルキルおよび置換アリールの置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。これら置換基は、置換可能ないずれの位置に置換されていてもよく、その数は1~4個である。

【0044】上記一般式(I')で表される $\alpha$ -オキソケトオキシム誘導体の具体例としては、3-トリチルオキシイミノ-2-ブタノン、1-フェニル-1-トリチルオキシイミノ-2-プロパノン、2-トリチルオキシイミノプロピオフェノン、2-フェニル-2-トリチルオキシイミノアセトフェノン、2-トリチルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン、2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン、2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロン、2-トリチルオキシイミノ-1-インダノン、1-トリチルオキシイミノ-2-テトラロン、1-トリチルオキシイミノ-2-インダノン、3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸メチル、3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸エチル、3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸tert-ブチル、1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン、1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン等が挙げられる。このうち、3-トリチルオキシイミノ-2-ブタノン、1-フェニル-1-トリチルオキシイミノ-2-プロパノン、2-トリチルオキシイミノプロピオフェノン、2-フェニル-2-トリチルオキシイミノアセトフェノン、2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン、2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロン、2-トリチルオキシイミノ-1-インダノン、1-トリチル

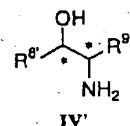
オキシイミノ-2-テトラロンまたは1-トリチルオキシイミノ-2-インダノンが好ましい。

【0045】一般式(I')で表される $\alpha$ -オキソケトオキシム誘導体は後記参考例1~7に示す方法、あるいはそれに準ずる方法で製造することができる。

【0046】一般式(I')で表わされる化合物も上記と同様の方法により還元することができるが、好ましくは、用いるハイドロボランは一般式(I')で表わされる化合物に対して1.5~15.0当量、好ましくは2.0~12.0当量用いる。

【0047】一般式(I')で表される化合物の還元により得られた一般式(IV')：

【化26】

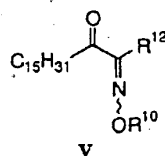


(式中、 $R^8'$ および $R^9'$ は、それぞれ、 $R^8$ および $R^9$ と同一の有機残基であるか、もしくは $R^8$ および $R^9$ が還元された基を示す。また、 $R^8'$ と $R^9'$ の間で環状構造を形成していてもよい。\*は不斉炭素を示す。)で表わされる化合物は、反応終了後、塩酸等の鉱酸を加え還元剤を失活させ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ水酸化物、あるいは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩を加えアルカリ性とした後、必要であれば無水酢酸等の酸無水物やアセチルクロライド、ベンゾイルクロライド等のアシル化剤、あるいは、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、ジ-tert-ブチルジカーボネート等のカーボネート誘導体を加えてアミノ基をアシル化またはカーボネート化した後、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等の有機溶媒を単独かあるいは混合して抽出することにより単離することができる。さらに所望によりカラムクロマトグラフィー、蒸留等の通常の方法により目的物を精製してもよい。

【0048】一般式(IV')で表わされる化合物中、 $R^8'$ および $R^9'$ で示される有機残基は、それぞれ一般式(I')で表わされる化合物中の $R^8$ および $R^9$ と同一のものであるか、もしくは $R^8$ 、 $R^9$ が本発明方法により還元され得る基である場合は、それらが還元した基を含むものである。

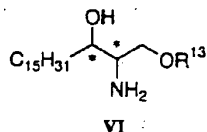
【0049】本発明の製造法において、一般式(V)：

【化27】



〔式中、 $R^{12}$ はアルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）または $-CH_2OR^{10}$ （ $R^{10}$ は前記と同意義）を示す。〕で表される化合物を原料として用いることにより、一般式（VI）：

【化28】



〔式中、 $R^{13}$ は水素原子または水酸基の保護基（例、メチル、ベンジル、トリチル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルなど）を示す。〕で表されるジヒドロスフィンゴシンおよびその誘導体を製造することができる。

【0050】ここで、一般式（V）で表わされる化合物は新規化合物であり、本発明に包含される。これらの化合物は実施例36～実施例38に記載の方法、あるいはそれに準ずる方法で製造することができる。

【0051】以上のようにして得られる一般式（I'V）、（I'V'）、（VI）で表わされる光学活性β-アミノアルコールおよびその誘導体は、高い不斉収率で得られるため、医薬品及び農薬等として、あるいはそれらの合成中間体として用いることができる。

【0052】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。実施例中に記載した $^1H$ -NMR（ $CDCl_3$ ）値は、270MHzで測定し、重クロロホルム中、テトラメチルシランを内部標準として $\delta$ 値（ppm）で表した。結合定数（J）はHzで標記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線を意味する。

【0053】実施例1

（1S, 2S, 3R, 5S）-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いたアセトフェノンの還元  
窒素雰囲気下、（1S, 2S, 3R, 5S）-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン（V）（樹井らTetrahedron, 51, 8363（1995））85mg（0.5mmol）をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン（和光純薬製）62mg（0.6mmol）を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（10M）0.5ml（5mmol）を加え、ここにアセトフェノン601mg（5mmol）の5mlテトラヒドロフラン溶液を0～5℃で1時間に亘って滴下した。0～5℃で0.5時間攪拌した後、2N塩酸を加えジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して粗製

の目的物を得、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性2-フェネチルアルコール570mg（93%）を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体：S体=2.5：97.5であった。

【0054】実施例2

（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いたアセトフェノンの還元-1

窒素雰囲気下、（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール（Coreyら, J. Org. Chem., 53, 2861（1988））127mg（0.5mmol）をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg（0.6mmol）を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（10M）0.5ml（5mmol）を加え、ここにアセトフェノン601mg（5mmol）の5mlテトラヒドロフラン溶液を25～30℃で1時間に亘って滴下した。25～30℃で10分間攪拌した後、2N塩酸を加えジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して粗製の目的物を得、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性2-フェネチルアルコール565mg（93%）を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体：S体=99：1であった。

【0055】実施例3

（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いたアセトフェノンの還元-2

滴下温度及び反応温度を0～5℃で行なう以外は、実施例2と同様の方法で行ない光学活性2-フェネチルアルコール565mg（93%）を得た。得られた化合物の異性体生成比はR体：S体=99：1であった。

【0056】実施例4

（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いたアセトフェノンの還元-3

トリエトキシボラン88mg（0.6mmol）を用いる以外は、実施例2と同様の方法で行ない光学活性2-フェネチルアルコール565mg（93%）を得た。得られた化合物の異性体生成比はR体：S体=99：1であった。

【0057】実施例5

（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-ヘプタノンの還元

窒素雰囲気下、（S）- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg（0.5mmol）をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg（0.6mmol）を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体（10M）0.5ml（5mmol）を加え、ここに2-ヘプタノン571mg（5mmol）の5mlテトラヒドロフ

ラン溶液を0～5℃で1時間に亘って滴下した。0～5℃で10分間攪拌した後、2N塩酸を加えジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して粗製の2-ヘプタノールを得た。得られた粗製物をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、p-ニトロベンゾイルクロライド1.86g (10mmol) とピリジン0.79g (10mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。水、濃アンモニア水を加えジエチルエーテルで抽出、1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性2-ヘプタノール p-ニトロベンゾイルエステル1.22g (92%) を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体:S体=85:15であった。

#### 【0058】実施例6

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-アセチルピリジンの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール1.27g (5mmol) をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン623mg (6mmol) を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M) 1.5ml (15mmol) を加え、ここに2-アセチルピリジン606mg (5mmol) の5mlテトラヒドロフラン溶液を0～5℃で1時間に亘って滴下した。0～5℃で30分間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して粗製物を得た。得られた粗製物をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、ベンゾイルクロライド4.22g (30mmol) とトリエチルアミン3.04g (30mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。水、濃アンモニア水を加えジエチルエーテルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性1-(2-ピリジル)エタノール ベンゾイルエステル1.06g (93%) を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体:S体=99:1であった。

#### 【0059】実施例7

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた3-アセチルピリジンの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール1.27mg (0.5mmol) をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol) を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)

1.5ml (15mmol) を加え、ここに3-アセチルピリジン606mg (5mmol) の5mlテトラヒドロフラン溶液を0～5℃で1時間に亘って滴下した。

0～5℃で30分間攪拌した後、2N塩酸を加え室温で15時間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して粗製物を得た。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性1-(3-ピリジル)エタノール575mg (93%) を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体:S体=99.5:0.5であった。

#### 【0060】実施例8

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた4-アセチルピリジンの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール1.27mg (0.5mmol) をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol) を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M) 1.5ml (15mmol) を加え、ここに4-アセチルピリジン606mg (5mmol) の5mlテトラヒドロフラン溶液を0～5℃で1時間に亘って滴下した。0～5℃で30分間攪拌した後、2N塩酸を加え室温で2時間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して粗製物を得た。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性1-(3-ピリジル)エタノール585mg (95%) を得た。得られた化合物の異性体生成比はベンジルエーテルとした後、キラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体:S体=99.5:0.5であった。

#### 【0061】実施例9

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いたベンジル2-チアゾリル ケトンの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール507mg (2mmol) をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン249mg (2.4mmol) を加え室温で1時間攪拌した後水冷し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M) 0.6ml (6mmol) を加え、ここにベンジル 2-チアゾリル ケトン406mg (2mmol) の5mlテトラヒドロフラン溶液を25～30℃で1時間に亘って滴下した。25～30℃で30分間攪拌した後、2N塩酸を加え室温で15時間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して粗製物を得た。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、光学活性

2-フェニル-1-(2-チアゾリル)エタノール400 mg (98%)を得た。得られた化合物の異性体生成比はキラルなカラムを用いるHPLC分析により決定し、R体:S体=96.5:3.5であった。

【0062】参考例1

3-トリチルオキシイミノ-2-ブタノンの合成

2,3-ブタジオンモノオキシム2.02 g (20 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド30 mlに溶解し、炭酸カリウム3.32 g (24 mmol)、塩化トリチル5.58 g (20 mmol)を加え室温で20時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-トリチルオキシイミノ-2-ブタノン4.78 g (70%)を白色結晶として得た。融点 113~114℃

【0063】参考例2

1-フェニル-1-トリチルオキシイミノ-2-プロパノンの合成

(1) ベンジル メチル ケトン13.42 g (0.1 mol)をエタノール100 mlに溶解し、氷浴で冷却した。ここに、ナトリウム2.76 g (0.12 mol)とエタノール100 mlから調製したナトリウムエトキシドを滴下し氷冷下で1時間攪拌した。エタノールを減圧留去した後、水を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を濃塩酸で酸性として酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、得られた残渣をジエチルエーテル/n-ヘキサンで再結晶し、1-ヒドロキシイミノ-1-フェニル-2-プロパノン13.39 g (82%)を淡黄色固体として得た。

融点 175~177℃

【0064】(2) 1-ヒドロキシイミノ-1-フェニル-2-プロパノン5.0 g (30.6 mmol)をジクロロメタン100 mlに溶解し、トリエチルアミン3.72 g (30.6 mmol)、塩化トリチル8.54 g (36.8 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、1-フェニル-1-トリチルオキシイミノ-2-プロパノン10.27 g (72%)を白色結晶として得た。

融点 126~127℃

【0065】参考例3

2-トリチルオキシイミノプロピオフェノンの合成

2-ヒドロキシイミノプロピオフェノン9.79 g (60 mmol)をジクロロメタン100 mlに溶解し、トリエチルアミン7.28 g (72 mmol)、塩化トリ

チル16.73 g (60 mmol)を加え室温で16時間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、2-トリチルオキシイミノプロピオフェノン19.40 g (80%)を白色結晶として得た。

融点 149~150℃

【0066】参考例4

2-フェニル-2-トリチルオキシイミノアセトフェノンの合成

(1) ヒドロキシルアミン塩酸塩3.65 g (52.5 mmol)、酢酸ナトリウム4.92 g (60 mmol)を水30 mlに溶解し、ベンジル10.51 g (50 mmol)、メタノール200 mlを加え室温で24時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、さらにジエチルエーテル/n-ヘキサンで再結晶し、2-ヒドロキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン10.54 g (94%)を白色結晶として得た。

融点 105~107℃

【0067】(2) 2-ヒドロキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン6.76 g (30 mmol)をジクロロメタン100 mlに溶解し、トリエチルアミン3.64 g (36 mmol)、塩化トリチル8.36 g (30 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-フェニル-2-トリチルオキシイミノアセトフェノン11.94 g (85%)を白色結晶として得た。

融点 173~174℃

【0068】参考例5

2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノンの合成

ベンジルオキシアミン塩酸塩9.58 g (60 mmol)、酢酸ナトリウム6.15 g (75 mmol)を水20 mlに溶解し、ベンジル10.51 g (50 mmol)、メタノール200 mlを加え室温で48時間攪拌した。水を加え、析出した結晶をろ取り酢酸エチルに溶解して1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン14.58 g

(92%)を白色結晶として得た。

融点 117~119℃

【0069】参考例6

2-トリチルオキシミノ-1-テトラロンの合成

(1) 1-テトラロン14.62g (0.1mol)をエタノール100mlに溶解し、亜硝酸ブチル14.03ml (0.12mol)を加え氷浴で冷却した。濃塩酸0.83ml (0.01mol)を滴下し0℃で24時間撹拌した。析出した固体をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出して、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-ヒドロキシミノ-1-テトラロン5.68g (32%)を茶色固体として得た。

融点 145~147℃

【0070】(2) 2-ヒドロキシミノ-1-テトラロン5.62g (32.1mmol)をジクロロメタン100mlに溶解し、トリエチルアミン3.90g (38.5mmol)、塩化トリチル8.94g (32.1mmol)を加え室温で6時間撹拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-トリチルオキシミノ-1-テトラロン10.89g (81%)を黄色結晶として得た。

融点 163~165℃

【0071】参考例7

2-トリチルオキシミノ-1-インダノンの合成

(1) 1-インダノン13.22g (0.1mol)をエタノール100mlに溶解し、亜硝酸ブチル14.03ml (0.12mol)を加え氷浴で冷却した。濃塩酸10ml (0.12mol)を滴下し0℃で2時間撹拌した。エタノールを減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-ヒドロキシミノ-1-インダノン9.85g (61%)を淡黄色固体として得た。

融点 218~220℃

【0072】(2) 2-ヒドロキシミノ-1-インダノン9.67g (60mmol)をジクロロメタン100mlに溶解し、トリエチルアミン7.28g (72mmol)、塩化トリチル16.73g (60mmol)を加え室温で6時間撹拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶して、2-トリチルオキシミノ-

1-インダノン20.50g (85%)を淡黄色結晶として得た。

融点 215~217℃

【0073】実施例10

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた3-トリチルオキシミノ-2-ブタノンの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン(樹井ら, Tetrahedron, 51, 8363 (1995).) 85mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間撹拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M) 2ml (20mmol)を加え氷冷し、ここに3-トリチルオキシミノ-2-ブタノン1.72g (5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で0.5時間撹拌した後、室温で1時間撹拌、さらに18時間還流した。2N塩酸15ml (30mmol)中に反応液を加え室温で5時間撹拌後、水酸化ナトリウム2.4g (60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層にクロロ炭酸ベンジル3.41g (20mmol)を加え室温で20時間した後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ブタノール1.03g (92%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=83:17であり、アンチ体の2S, 3R体が98%ee、シン体の2S, 3S体が99%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

アンチ体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.18 (br, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.94 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)

シン体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.88 (br, 1H), 3.70 (m, 2H), 4.94 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)

【0074】実施例11

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた3-トリチルオキシミノ-2-ブタノンの還元

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代わりに(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン85mg (0.5mmol)を用いる以外は、実施例10と同様の方法で行ない、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ブ

タノール1.01g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=82:18であり、アンチ体の2R, 3S体が98%ee、シン体の2R, 3R体が99%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0075】実施例12

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた3-トリチルオキシミノ-2-ブタノンの還元(1)

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代りに(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール(Coreyら, J. Org. Chem., 53, 2861 (1988).) 1.27mg(0.5mmol)を用いる以外は、実施例10と同様の方法で行ない、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ブタノール1.03g(92%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=86:14であり、アンチ体の2R, 3S体が99%ee、シン体の2R, 3R体が97%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0076】実施例13

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた3-トリチルオキシミノ-2-ブタノンの還元(2)

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール1.27mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン6.2mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体1.63g(10mmol)を加え、ここに3-トリチルオキシミノ-2-ブタノン1.72g(5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)1ml(10mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに18時間還流した。2N塩酸15ml(30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g(60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層にクロロ炭酸ベンジル3.41g(20mmol)を加え室温で20時間した後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ブタノール1.01g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=89:11であり、アンチ体の2R, 3S体が99%ee、シン体の2R, 3R体

が99%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0077】実施例14

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代りに1-フェニル-1-トリチルオキシミノ-2-プロパノンの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの85mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン6.2mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml(20mmol)を加え氷冷し、ここに1-フェニル-1-トリチルオキシミノ-2-プロパノン2.03g(5mmol)の10mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で1時間攪拌した後、室温で1時間攪拌、さらに40時間還流した。2N塩酸15ml(30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g(60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル1.41g(10mmol)を加え室温で0.5時間攪拌し、メタノール15mlを加えさらに5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1-(ベンゾイルアミノ)-1-フェニル-2-プロパノール1.15g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=66:34であり、アンチ体の1R, 2S体が98%ee、シン体の1S, 2S体が93%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

アンチ体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 5.10 - 5.30 (m, 1H), 7.05 (brd, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.56 (m, 8H), 7.79 - 7.86 (m, 2H)

シン体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 5.10 - 5.30 (m, 1H), 6.96 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.56 (m, 8H), 7.79 - 7.86 (m, 2H)

#### 【0078】実施例15

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた1-フェニル-1-トリチルオキシミノ-2-プロパノンの還元

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代りに(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-

ピロリジンメタノール127mg (0.5mmol)を用いる以外は、実施例14と同様の方法で行ない、1-(ベンゾイルアミノ)-1-フェニル-2-プロパノール1.05g (82%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体：シン体=68：32であり、アンチ体の1S, 2R体が90%ee、シン体の1R, 2R体が94%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0079】実施例16

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた2-トリチルオキシミノプロピオフェノンの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン85mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え氷冷し、ここに2-トリチルオキシミノプロピオフェノン2.03g (5mmol)の10mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で2時間攪拌した後、室温で1時間攪拌、さらに20時間還流した。2N塩酸15ml (30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g (60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル1.41g (10mmol)を加え室温で0.5時間攪拌し、メタノール15mlを加えさらに5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた固体をろ取り、水、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥した。ろ液、洗液を合わせ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、先の固体と合わせ2-(ベンゾイルアミノ)-1-フェニル-1-プロパノール1.19g (93%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体：シン体=95：5であり、アンチ体の1S, 2R体が91%ee、シン体の1S, 2S体が54%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

アンチ体：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.13 (d, J = 6.7Hz, 3H), 3.40 (d, J = 4.3Hz, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 4.3, 3.1Hz, 1H), 6.21 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 8H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.2Hz, 2H)

シン体：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.26 (d, J = 6.7Hz, 3H), 3.21 (d, J = 4.3Hz, 1H), 4.32-4.47 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 5.5, 4.3Hz, 1H), 6.21 (br, 1H), 7.26-7.55 (m, 8H), 7.70 (dd, J = 7.3, 1.2Hz, 2H)

#### 【0080】実施例17

(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-フェニル-2-トリチルオキシミノアセトフェノンの還元

窒素雰囲気下、(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え、ここに2-トリチルオキシミノ-2-フェニルアセトフェノン2.34g (5mmol)の20mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、65時間還流した。2N塩酸15ml (30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g (60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル1.41g (10mmol)を加え室温で0.5時間攪拌し、メタノール15mlを加えさらに5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた固体をろ取り、水、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥した。ろ液、洗液を合わせジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、先の固体と合わせ2-(ベンゾイルアミノ)-1, 2-ジフェニル-1-エタノール0.43g (2.7%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体：シン体=79：21であり、アンチ体の1S, 2R体が95%ee、シン体の1S, 2S体が95%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

アンチ体：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.82 (d, J = 4.9Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 4.9, 3.7Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 7.9, 3.7Hz, 1H), 6.87 (brd, J = 7.9Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.23-7.52 (m, 11H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.8Hz, 2H)

シン体：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.67 (d, J = 3.7Hz, 1H), 5.15 (t, J = 3.7Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 7.9, 3.7Hz, 1H), 6.97 (brd, J = 7.9Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.23-7.52 (m, 11H), 7.71 (dd, J = 8.5, 1.8Hz, 2H)

#### 【0081】実施例18

(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-ベンジルオキシミノ-2-フェニルアセトフェノンの還元

窒素雰囲気下、(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体1.63g

(10mmol)を加え、ここに2-ベンジルオキシイミノ-2-フェニルアセトフェノン1.58g(5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で2時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)1ml(10mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに20時間還流した。実施例17と同様に後処理し、目的の2-(ベンゾイルアミノ)-1,2-ジフェニル-1-エタノール1.47g(92%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=48:52であり、アンチ体の1S, 2R体が99%ee、シン体の1S, 2S体が99%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0082】実施例19

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロンの還元(1)

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml(20mmol)を加え氷冷し、ここに2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロン2.09g(5mmol)の10mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で2時間攪拌後、室温で1時間攪拌、さらに18時間還流した。2N塩酸15ml(30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g(60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル1.41g(10mmol)を加え室温で0.5時間攪拌し、メタノール15mlを加えさらに5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた固体をろ取り、水、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥した。ろ液、洗液を合わせ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、先の固体と合わせ2-(ベンゾイルアミノ)-1-テトラロール1.21g(92%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体:トランス体=90:10であり、シス体の1S, 2R体が90%ee、トランス体の1S, 2S体が92%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

シス体:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:1.88(d, J=6.1Hz, 1H), 1.90-2.17(m, 2H), 2.85-3.10(m, 2H), 4.38-4.51(m, 1H), 4.80-4.86(m, 1H), 6.85(br, 1H), 7.12-7.62(m, 7H), 7.77-7.87(m, 2H)

トランス体:<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:2.20-

2.36(m, 2H), 2.85-3.10(m, 2H), 3.62(d, J=5.5Hz, 1H), 4.25-4.37(m, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.27(br, 1H), 7.12-7.62(m, 7H), 7.77-7.87(m, 2H)

#### 【0083】実施例20

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロンの還元(2)

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N,N-ジエチルアニリン錯体1.63g(10mmol)を加え、ここに2-トリチルオキシイミノ-1-テトラロン2.09g(5mmol)の10mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)1ml(10mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに20時間還流した。実施例19と同様に後処理し、目的の2-(ベンゾイルアミノ)-1-テトラロール1.26g(94%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体:トランス体=87:13であり、シス体の1S, 2R体が95%ee、トランス体の1S, 2S体が94%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0084】実施例21

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた2-トリチルオキシイミノ-1-インダノンの還元

窒素雰囲気下、((1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン85mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml(20mmol)を加え氷冷し、ここに2-トリチルオキシイミノ-1-インダノン2.02g(5mmol)の20mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で1時間攪拌後、室温で1時間攪拌、さらに40時間還流した。2N塩酸15ml(30mmol)中に反応液を加え室温で5時間攪拌後、水酸化ナトリウム2.4g(60mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル1.41g(10mmol)を加え室温で0.5時間攪拌し、メタノール15mlを加えさらに5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた固体をろ取り、水、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥した。ろ液、洗液を合わせ



ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、先の固体と合わせ2-（ベンゾイルアミノ）-1-インダノール1.00g（79%）を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体：トランス体=75：25であり、シス体の1S, 2R体が85%ee、トランス体の1S, 2S体が81%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

シス体：<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.05 (d, J = 4.9Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 15.9, 7.3Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 15.9, 7.3Hz, 1H), 4.79 - 4.89 (m, 1H), 5.18 (t, J = 4.9Hz, 1H), 6.96 (brd, J = 6.1Hz, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 3H), 7.40 - 7.54 (m, 4H), 7.82 (dd, J = 6.7, 1.8Hz, 1H)

トランス体：<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.86 - 2.96 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 4.41 - 4.55 (m, 1H), 4.91 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.18 (t, J = 4.9Hz, 1H), 6.53 (br, 1H), 7.21 - 7.37 (m, 3H), 7.40 - 7.58 (m, 4H), 7.82 (dd, J = 6.7, 1.8Hz, 1H)

#### 【0085】実施例22

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた2-トリチルオキシミノ-1-インダノンの還元

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代りに(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン85mg (0.5mmol)を用いる以外は、実施例21と同様の方法で行ない、2-（ベンゾイルアミノ）-1-インダノール1.04g (82%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体：トランス体=80：20であり、シス体の1R, 2S体が84%ee、トランス体の1R, 2R体が83%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0086】実施例23

(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-トリチルオキシミノ-1-インダノンの還元(1)

窒素雰囲気下、(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え氷冷し、ここに2-トリチルオキシミノ-1-インダノン2.02g (5mmol)の25mlテトラヒドロフラン溶液を0~5℃で1時間に亘って滴下した。0~5℃で3時間攪拌後、室温で1

時間攪拌、さらに40時間還流した。実施例21と同様に後処理し、目的の2-（ベンゾイルアミノ）-1-インダノール1.07g (84%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体：トランス体=74：26であり、シス体の1S, 2R体が85%ee、トランス体の1S, 2S体が75%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0087】実施例24

(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた2-トリチルオキシミノ-1-インダノンの還元(2)

窒素雰囲気下、(S)-α, α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール127mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体1.63g (10mmol)を加え、ここに2-トリチルオキシミノ-1-インダノン2.02g (5mmol)の20mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)1ml (10mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに20時間還流した。実施例21と同様に後処理し、目的の2-（ベンゾイルアミノ）-1-インダノール0.99g (78%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、シス体とトランス体の生成比は、シス体：トランス体=62：38であり、シス体の1S, 2R体が89%ee、トランス体の1S, 2S体が85%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0088】実施例25

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸メチルの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン42mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン31mg (0.3mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸メチル1.46g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で2時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。2N塩酸10ml (20mmol)中に反応液を加え60℃で1時間攪拌後、水酸化ナトリウム1.4g (35mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル0.70g (5mmol)を加え室温で1時間攪拌し、メタノール10mlを加えさらに60℃

で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して水を加え、ジクロロメタン-テトラヒドロフラン(2:1)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去後、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.90g(89%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=21:79であり、アンチ体の2R, 3S体が91%ee、シン体の2S, 3S体が90%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

アンチ体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (br, 26H), 1.60 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.63 (br, 1H), 3.82 - 3.98 (m, 2H), 4.02 - 4.18 (m, 2H), 7.10 (br, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 3H), 7.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H)

シン体;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (br, 26H), 1.50 (m, 2H), 3.32 (br, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.03 - 4.14 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H)

#### 【0089】実施例26

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 メチルの還元(1)

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンの代りに(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナン42mg(0.25mmol)を用いる以外は、実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.91g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=22:78であり、アンチ体の2S, 3R体が91%ee、シン体の2R, 3R体が93%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0090】実施例27

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 メチルの還元(2)

窒素雰囲気下、(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナン85mg(0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg(0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g(5mmol)を加え、ここに3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 メチル1.46g(2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml(20mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。後処理は実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.91g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=20:80であり、アンチ体の2S, 3R体が93%ee、シン体の2R, 3R体が95%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

mol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。後処理は実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.91g(90%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=20:80であり、アンチ体の2S, 3R体が93%ee、シン体の2R, 3R体が95%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0091】実施例28

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 メチルの還元

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンの代りに(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール63mg(0.25mmol)を用いる以外は、実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.93g(92%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=13:87であり、アンチ体の2S, 3R体が75%ee、シン体の2R, 3R体が89%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0092】実施例29

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 エチルの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナン42mg(0.25mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン31mg(0.3mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g(5mmol)を加え、ここに3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 エチル1.49g(2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で3時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml(20mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。後処理は実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.88g(87%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=17:83であり、アンチ体の2R, 3S体が86%ee、シン体の2S, 3S体が88%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0093】実施例30

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシビナンを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシ

## ミノオクタデカン酸 エチルの還元

窒素雰囲気下、(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン42mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン31mg (0.3mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 エチル1.49g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で3時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。後処理は実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.89g (88%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=16:84であり、アンチ体の2S, 3R体が85%ee、シン体の2R, 3R体が91%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

## 【0094】実施例31

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 エチルの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール63mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン31mg (0.3mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸 エチル1.49g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で2時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)2ml (20mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに65時間還流した。後処理は実施例25と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.80g (79%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=9:91であり、アンチ体の2S, 3R体が51%ee、シン体の2R, 3R体が87%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

## 【0095】実施例32

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカンの還元

窒素雰囲気下、(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン42mg (0.25mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシ

シボラン31mg (0.3mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン1.68g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で3時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)0.5ml (5mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに18時間還流した。2N塩酸10ml (20mmol)中に反応液を加え60℃で3時間攪拌後、水酸化ナトリウム1.4g (35mmol)を加え反応液をアルカリ性とし、塩化ベンゾイル0.70g (5mmol)を加え室温で1時間攪拌し、メタノール10mlを加えさらに60℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して水を加え、ジクロロメタン-テトラヒドロフラン(2:1)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去後、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.96g (94%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=94:6であり、アンチ体の2R, 3S体が91%ee、シン体の2S, 3S体が79%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

## 【0096】実施例33

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカンの還元(1)

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンの代りに(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン42mg (0.25mmol)を用いる以外は、実施例32と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.97g (95%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=97:3であり、アンチ体の2S, 3R体が91%ee、シン体の2R, 3R体が71%eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

## 【0097】実施例34

(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナンを用いた1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカンの還元(2)

窒素雰囲気下、(1R, 2R, 3S, 5R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピナン85mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪

拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン1.68g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)0.5ml (5mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに18時間還流した。後処理は、実施例32と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.96g (94%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=98:2であり、アンチ体の2S, 3R体が97% ee、シン体の2R, 3R体が91% eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0098】実施例35

(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いた1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカンの還元

窒素雰囲気下、(S)- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール63mg (0.5mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリメトキシボラン62mg (0.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、ボラン-N, N-ジエチルアニリン錯体0.82g (5mmol)を加え、ここに1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン1.68g (2.5mmol)の5mlテトラヒドロフラン溶液を1時間に亘って滴下した。室温で1時間攪拌後、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10M)0.5ml (5mmol)を加え室温で1時間攪拌、さらに18時間還流した。後処理は、実施例32と同様の方法で行ない、N-ベンゾイルジヒドロスフィンゴシン0.96g (94%)を得た。得られた化合物をキラルなカラムを用いてHPLC分析した結果、アンチ体とシン体の生成比は、アンチ体:シン体=97:3であり、アンチ体の2S, 3R体が87% ee、シン体の2R, 3R体が58% eeの光学純度でそれぞれ得られていることが判明した。

#### 【0099】実施例36

3-オキソ-2-トリチルオキシミノオクタデカン酸メチルの合成

(1) マロン酸 メチル カリウム16.40g (105mmol)をアセトニトリル50mlに懸濁し氷浴で冷却した。トリエチルアミン16.19g (160mmol)の50mlアセトニトリル溶液と塩化マグネシウム11.90g (125mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。再び氷冷し、塩化バルミトイル13.74g (50mmol)の50mlアセトニトリル溶液を滴下し室温で18時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留

去し、残渣に1N塩酸、ジエチルエーテルを加え室温で0.5時間攪拌し固体を溶解した。ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-オキソオクタデカン酸メチル8.10g (52%)を白色固体として得た。融点 50~51°C (ジエチルエーテル/n-ヘキサン)

【0100】(2) 3-オキソオクタデカン酸 メチル7.27g (23.3mmol)をジエチルエーテル300mlに溶解し、亜硝酸ブチル3.26ml (27.9mmol)、濃硫酸1.29ml (46.6mmol)を加え室温で15時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-オキソ-2-ヒドロキシイミノオクタデカン酸 メチル7.20g (91%)を白色固体として得た。

融点 65.5~67°C (酢酸エチル/n-ヘキサン)

【0101】(3) 3-オキソ-2-ヒドロキシイミノオクタデカン酸 メチル10.0g (29.3mmol)をジクロロメタン200mlに溶解し、トリエチルアミン3.56g (35.2mmol)、塩化トリチル8.16g (29.3mmol)を加え室温で2時間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸 メチル15.91g (93%)を白色結晶として得た。

融点 81~83°C (酢酸エチル/n-ヘキサン)

#### 【0102】実施例37

3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸エチルの合成

(1) マロン酸 エチル カリウム6.98g (41.0mmol)をアセトニトリル30mlに懸濁し氷浴で冷却した。トリエチルアミン6.33g (62.5mmol)の10mlアセトニトリル溶液と塩化マグネシウム4.65g (48.8mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。再び氷冷し、塩化バルミトイル5.37g (19.5mmol)の10mlアセトニトリル溶液を滴下し室温で18時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去し、残渣に1N塩酸を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-オキソオクタデカン酸エチル3.94g (62%)を白色固体として得た。

融点 42~43.5℃ (n-ヘキサン)

【0103】(2) 3-オキソオクタデカン酸 エチル 14.69g (45mmol) をジエチルエーテル300mlに溶解し、亜硝酸ブチル6.31ml (54mmol)、濃硫酸2.5ml (90mmol) を加え室温で7時間撹拌した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、3-オキソ-2-ヒドロキシイミノオクタデカン酸 エチル 14.68g (92%) を白色固体として得た。

融点 60.5~62℃ (酢酸エチル/n-ヘキサン)

【0104】(3) 3-オキソ-2-ヒドロキシイミノオクタデカン酸 エチル 12.44g (35mmol) をジクロロメタン200mlに溶解し、トリエチルアミン4.25g (42mmol)、塩化トリチル9.76g (35mmol) を加え室温で2時間撹拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸 エチル 17.99g (86%) を白色結晶として得た。

融点 66.5~68℃ (酢酸エチル/n-ヘキサン)

【0105】実施例38

1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカンの合成  
(1) 3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン酸 メチル 11.68g (20mmol) をエタノール100mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム1.51gを加え0.5時間還流した。エタノールを減圧留去し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、2-トリチルオキシイミノオクタデカン-1, 3-ジオール 11.04g (99%) を白色固体として得た。

融点 70~71℃

【0106】(2) 2-トリチルオキシイミノオクタデカン-1, 3-ジオール 9.50g (17mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、イミダゾール2.55g (37.5mmol)、tert-ブチルジメチルクロシラン2.82g (18.7mmol) を加え室温で24時間撹拌した。水を加えジエチル

ルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン 9.86g (86%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 0.11 (s, 6H), 0.91 (t, J = 6.7Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.13 - 1.35 (m, 26H), 1.40 - 1.75 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.7Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.7Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.9Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.9Hz, 1H), 7.27 (m, 15H)

【0107】(3) 窒素雰囲気下、塩化オキサリル 95g (15.4mmol) をジクロロメタン50mlに溶解しドライアイス-アセトン浴で冷却した。ジメチルスルホキシド2.41g (30.8mmol) の25mlジクロロメタン溶液を滴下し、さらに1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン 9.41g (14mmol) の25mlジクロロメタン溶液を滴下して-78℃で15分間撹拌した。トリエチルアミン7.08g (70mmol) を滴下した後、室温に昇温し1時間撹拌した。水を加えジクロロメタンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-オキソ-2-トリチルオキシイミノオクタデカン 9.23g (98%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 0.08 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (t, J = 6.7Hz, 3H), 1.10 - 1.35 (m, 26H), 2.39 (t, J = 7.3Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.26 - 7.40 (m, 15H)

【00108】

【発明の効果】本発明の光学活性β-アミノアルコールの製造方法によると、不斉源となるキラルな化合物と安価なトリアルコキシボランを用い、非対称ケトン(α-オキソケトオキシム誘導体を含む)をボラン還元することにより、医薬品、農薬あるいはそれらの合成中間体として有用な光学活性アルコール類を高い不斉収率で任意に得ることができる。また、窒素原子を含有する非対称ケトンのボラン還元も高い不斉収率で行なうことができる。また、この製造方法を利用して様々な生理活性を有するジヒドロスフィンゴシンおよびその誘導体の不斉合成を行なうことができる。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 31/125		9155-4H	C 0 7 C 31/125	
33/22		9155-4H	33/22	
213/00		7457-4H	213/00	
215/10		7457-4H	215/10	
215/44		7457-4H	215/44	
235/04		9547-4H	235/04	
251/36		9451-4H	251/36	